

潰瘍性大腸炎に対するタクロリムス治療における CYP3A5・ABCB1遺伝子多型と薬物動態・治療効果と の関連について

著者	小野寺 基之
号	86
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3613号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00123294

氏名	おのでら もとゆき 小野寺 基之
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成29年3月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	潰瘍性大腸炎に対するタクロリムス治療における <i>CYP3A5</i> ・ <i>ABCB1</i> 遺伝子多型と薬物動態・治療効果との関連について
論文審査委員	主査 教授 下瀬川 徹 教授 海野 倫明 教授 谷内 一彦

論文内容要旨

【背景と目的】 タクロリムスは難治性潰瘍性大腸炎に対する有効な寛解導入薬の一つであるが、至適血中濃度を維持するための投与量や治療効果に個人差が存在するため、臨床上問題となっている。タクロリムスの代謝には、主に代謝酵素としてシトクロム P450(CYP)3A5、膜輸送蛋白として ATP-binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1) が関与する。これらをコードする遺伝子に存在する多型が薬物動態や治療効果に影響を与えていると推測される。*CYP3A5* 遺伝子多型と薬物動態の関連については、主に臓器移植領域からの研究により、CYP を発現する遺伝子型 (expresser) において血中濃度が上がり難く、より多くの投与量が必要であることが広く知られている。しかし、*CYP3A5* 遺伝子多型および *ABCB1* 遺伝子多型と潰瘍性大腸炎の治療効果との関連についての報告は極めて少なく、一定の見解は得られていない。今回、*CYP3A5*、*ABCB1* 遺伝子多型と薬物動態、治療効果との関連を明らかにすることを目的として本研究を行った。

【方法】 東北大学病院消化器内科でタクロリムス治療を行った潰瘍性大腸炎患者 61 名を対象に、*CYP3A5**3、*ABCB1*(1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T) の遺伝子型タイピングを行い、薬物動態や治療効果との相関を後向きに解析した。薬物動態は至適血中濃度を維持するために必要な体重当たりのタクロリムス投与量と dose-adjusted trough levels (体重で補正したタクロリムス 1mg 当たりの血中濃度) で評価した。治療効果は投与開始 3 か月後の臨床的活動指数 (p-DAI スコア) を用いて評価した。また、治療効果と相関を示した *ABCB1* 1236C>T 多型と *ABCB1* mRNA 発現との関連を検討するために、*ABCB1* 1236C>T ヘテロ接合体を持つ健常人末梢血単核球を検体として、アレル特異的 mRNA 発現比 (allelic expression imbalance) を測定した。

【結果】 薬物動態に関しては既報と同様に *CYP3A5* expresser (*CYP3A5**1*1/ *1*3) において体重当たりの投与量が多く、dose-adjusted trough levels が低値であった。*ABCB1* 遺伝子多型と薬物動態に関連は認められなかった。一方、治療効果に関しては *CYP3A5* 遺伝子多型との関連性は認めなかったが、*ABCB1* 1236C>T との間に相関が認められた。*ABCB1* 1236 CC+CT 群 (n=41) が TT 群 (n=20) と比較し有意に寛解率 (61% vs 20%; p=0.002)、有効率 (73% vs 40%; p=0.013) とともに高かった。なお *ABCB1* 2677G>A/T および 3435C>T と治療効果に相関は認めなかった。多変量解析でも *ABCB1* 1236C>T は寛解に関連する独立因子として抽出された。また、*ABCB1* 1236C>T ヘテロの健常末梢血単核球を用いた mRNA のアレル特異的発現解析において、T アレルに偏った発現が確認された。

【結論】 *CYP3A5* expresser はタクロリムス血中濃度が上昇しにくく、より多くの投与量を要していた。*ABCB1* 1236 の CC+CT 群は TT 群と比し治療反応性が良好であった。*ABCB1* 1236T アレル由来の mRNA が C アレル由来に比較し高発現しており、*ABCB1* 1236 多型における *ABCB1*

(書式12)

の発現量の違いが、タクロリムスの標的細胞であるTリンパ球からの薬剤排出能に影響し、結果として治療効果にも影響を与えている可能性が考えられた。本研究の結果は潰瘍性大腸炎におけるタクロリムス治療の際に問題となる個人間におけるタクロリムス必要投与量の差や、治療効果の差の要因を解明する上で重要な知見であると考えられた。また、遺伝情報を用いた個別化医療にも将来的に応用可能な知見であると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 潰瘍性大腸炎に対するタクロリムス治療における *CYP3A5*・*ABCB1* 遺伝子多型と薬物動態・治療効果との関連について

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 消化器病態学 分野

学籍番号 B3 MD5034 氏名 小野寺基之

【背景】 タクロリムスは難治性潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis: UC)に対する有効な治療薬であるが、至適血中濃度を維持するための投与量や治療効果に個人差が存在するため問題となっている。タクロリムスの代謝酵素としてシトクロム P450(CYP)3A5、膜輸送蛋白として ATP-binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1)が関与する。これらをコードする遺伝子多型が薬物動態や治療効果に影響を与えていると推測される。*CYP3A5*・*ABCB1* 遺伝子多型と UC 患者における薬物動態や治療効果との関連についての報告は少なく、一定の見解は得られていない。

【方法】 東北大学病院消化器内科でタクロリムス治療を行った UC 患者 61 名を対象に、*CYP3A5**3、*ABCB1*(1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T)の遺伝子型タイピングを行い、薬物動態や治療効果との相関を後向きに解析した。薬物動態は至適血中濃度を維持するために必要な体重当たりの投与量と dose-adjusted trough levels(体重で補正したタクロリムス 1mg 当たりの血中濃度)で評価した。治療効果は投与開始 3 か月後の臨床的活動指数(p-DAI スコア)を用いて評価した。また、治療効果と相関を示した *ABCB1* 1236C>T 多型と *ABCB1*mRNA 発現との関連を検討するために、*ABCB1* 1236C>T ヘテロ接合体を持つ健常人末梢血単核球を検体として、アリル特異的 mRNA 発現比を測定した。

【結果】 薬物動態に関しては *CYP3A5* expresser(*CYP3A5**1*1/ *1*3)において体重当たりの投与量が多く、dose-adjusted trough levels が低値であった。一方、治療効果に関しては *ABCB1* 1236 CC+CT 群が TT 群と比較し有意に寛解率(61% vs 20%; p=0.002)、有効率(73% vs 40%; p=0.013)ともに高かった。多変量解析でも *ABCB1* 1236C>T は寛解に関連する独立因子として抽出された。また、*ABCB1* 1236C>T における mRNA のアリル特異的発現解析において、T アリルに偏った発現が確認された。

【結論】 *CYP3A5* expresser はタクロリムス血中濃度が上昇しにくく、より多くの投与量を要していた。*ABCB1* 1236 CC+CT 群は TT 群と比し治療反応性が良好であった。*ABCB1* 1236T アリル由来の mRNA が C アリル由来に比較し高発現しており、*ABCB1* 1236 多型における *ABCB1*

の発現量の違いが、Tリンパ球からの薬剤排出能に影響し、治療効果にも影響を与えている可能性が考えられた。本研究の結果は UC におけるタクロリムス治療の際に問題となる個人間におけるタクロリムス必要投与量の差や、治療効果の差の要因を解明する上で重要な知見であると考えられた。また、遺伝情報を用いた個別化医療にも将来的に応用可能な知見であると考えられた。

第一次審査において指摘された不備が適切に修正されており、審査の結果、本論文内容が十分学位に値することが確認された。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。